



①9 BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

⑫ **Offenlegungsschrift**
⑩ **DE 197 13 000 A 1**

⑦① Aktenzeichen: 197 13 000.3
⑦② Anmeldetag: 27. 3. 97
④③ Offenlegungstag: 1. 10. 98

⑤① Int. Cl.⁶:
C 07 D 213/72
A 61 K 31/495
C 07 D 401/12
C 07 D 211/62
C 07 D 211/58
C 07 D 401/14
C 07 D 401/04
// C07D 295/04

DE 197 13 000 A 1

⑦① Anmelder:
Merck Patent GmbH, 64293 Darmstadt, DE

⑦② Erfinder:
Gante, Joachim, Prof., 64291 Darmstadt, DE;
Juraszyk, Horst, Dr., 64342 Seeheim-Jugenheim,
DE; Wurziger, Hanns, Dr., 64291 Darmstadt, DE;
Bernotat-Danielowski, Sabine, Dr., 61231 Bad
Nauheim, DE; Melzer, Guido, Dr., 65719 Hofheim,
DE

⑤④ Adhäsionsrezeptor-Antagonisten
⑤⑦ Neue Verbindungen der Formel I



worin
Het, B, R¹, R², R³, R^{3'}, A, alk, Ar, Hal, X, m, n, und k die in
Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben, sowie deren
Salze, hemmen die Bindung von Fibrinogen an den ent-
sprechenden Rezeptor und können zur Behandlung von
Thrombosen, Osteoporosen, Tumorerkrankungen, Apo-
plexie, Herzinfarkt, Ischämien, Entzündungen, Arterio-
sklerose und osteolytischen Erkrankungen eingesetzt
werden.

DE 197 13 000 A 1

BEST AVAILABLE COPY

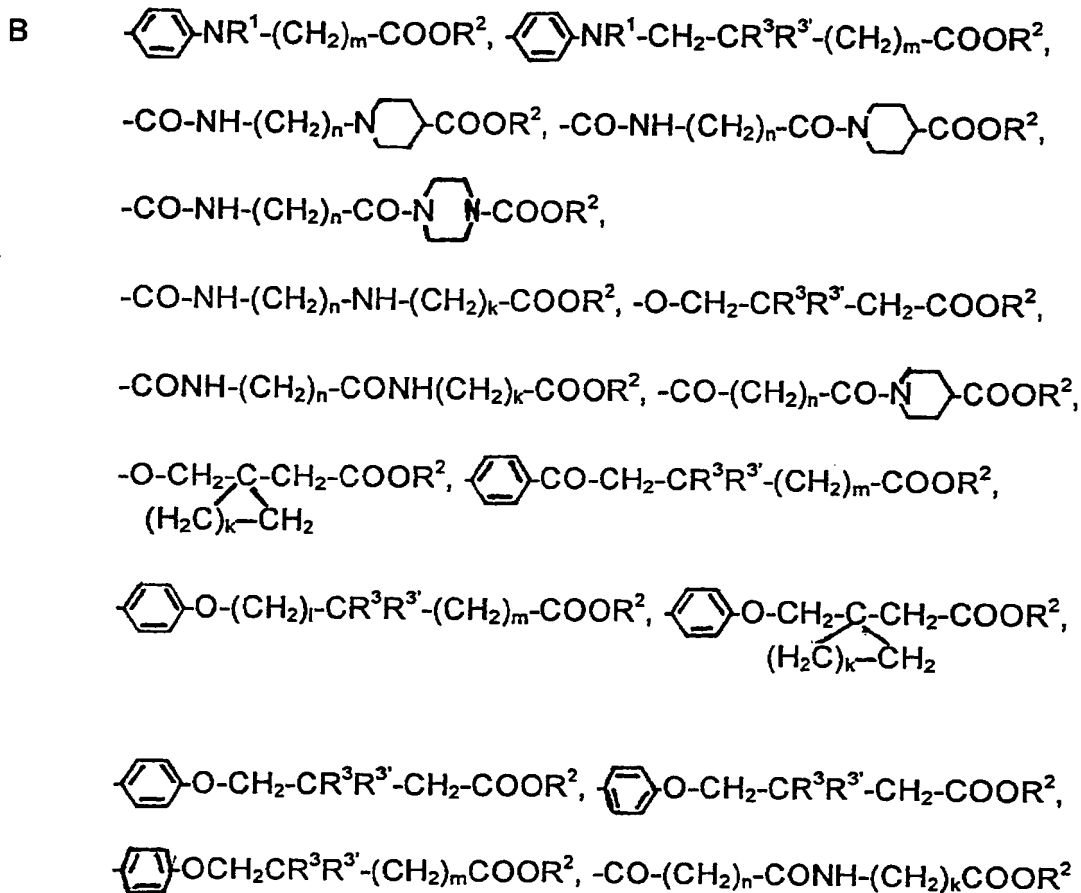
21140
#41
28

Die Erfindung betrifft Verbindungen der Formel I

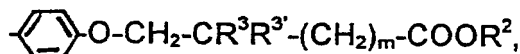


worin

Het 4-Pyridyl- oder 4-PiperidinyI,



oder



X N oder Cl,

R¹ A, -SO₂-A, -SO₂-Ar, Cycloalkyl mit 3-20 C-Atomen, Acyl mit 1-20 C-Atomen,

R² H, A, Ar oder Ar-alk,

R³, R^{3'} jeweils unabhängig voneinander H, A₁ Ar oder Ar-alk,

Ar unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch CN, NO₂, Hal, A, A-O, A-O-CO, CONH₂, NH₂ oder CF₃ substituiertes Phenyl,

Hal F, Cl, Br oder I,

A Alkyl mit 1-6 C-Atomen,

alk Alkyl mit 1-6 C-Atomen,

m 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 oder 8,

n 1, 2, 3, 4 oder 5,

k 1, 2, 3 oder 4,

und

l 0 oder 1

bedeuten.

sowie deren physiologisch unbedenkliche Salze und Solvate.

Verbindungen mit einem ähnlichen Wirkungsprofil, jedoch einer deutlich anderer Struktur (Oxazolidinone) sind aus der europäischen Offenlegungsschrift EP-A1-0 623 615, entsprechend DE 43 14 378 bekannt.

Der Erfindung lag die Aufgabe zugrunde, neue Verbindungen mit wertvollen Eigenschaften aufzufinden, insbesondere solche, die zur Herstellung von Arzneimitteln verwendet werden können.

Es wurde gefunden, daß die Verbindungen der Formel I und ihre Salze bei guter Verträglichkeit sehr wertvolle pharmakologische Eigenschaften besitzen. Vor allem wirken sie als Integrin-Inhibitoren, wobei sie insbesondere die Wechselwirkungen der $\alpha_{IIb}\beta_3$ -Integrin-Rezeptoren mit Liganden hemmen. Besondere Wirksamkeit zeigen die Verbindungen im Fall der Integrine $\alpha_{IIb}\beta_3$ aber sie hemmen auch die Wechselwirkungen $\alpha_v\beta_3$ und $\alpha_v\beta_5$ -Integrin-Rezeptoren mit Liganden. Ganz besonders wirksam sind die Verbindungen aber als Adhäsionsrezeptor-Antagonisten für den $\alpha_{IIb}\beta_3$ Rezeptor. Diese Wirkung kann z. B. nach der Methode nachgewiesen werden, die von J.W. Smith et al. in J. Biol. Chem. 265, 11008-11013 und 12267-12271 (1990) beschrieben wird.

B. Felding-Harmermann und D.A. Cheresh beschreiben in Curr. Opin. Cell. Biol. 5, 864 (1993) die Bedeutungen der Integrine als Adhäsionsrezeptoren für die unterschiedlichsten Phänomene und Krankheitsbilder.

Die Abhängigkeit der Entstehung von Angiogenese von der Wechselwirkung zwischen vaskulären Integrinen und extrazellulären Matrixproteinen ist von P.C. Brooks, R.A. Clark und D.A. Cheresh in Science 264, 569-71 (1994) beschrieben.

Die Möglichkeit der Inhibierung dieser Wechselwirkung und damit zum Einleiten von Apoptose (programmierter Zelltod) angiogener vaskulärer Zellen durch ein cyclisches Peptid ist von P.C. Brooks, A.M. Montgomery, M. Rosenfeld, R.A. Reisfeld, T. Ito, G. Klier und D.A. Cheresh in Cell 79 1157-64 (1994) beschrieben.

Der experimentelle Nachweis, daß auch die erfindungsgemäßen Verbindungen die Anheftung von lebenden Zellen auf den entsprechenden Matrixproteinen verhindern und dementsprechend auch die Anheftung von Tumorzellen an Matrixproteine verhindern, kann in einem Zelladhäsionstest analog der Methode von P. Mitjans et al., J. Cell Science 108, 2825-2838 (1995), durchgeführt werden.

P.C. Brooks et al. beschreiben in J. Clin. Invest 96, 1815-1822 (1995) $\alpha_v\beta_3$ -Antagonisten zur Krebsbekämpfung und zur Behandlung tumorinduzierter angiogener Krankheiten.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I können daher als Arzneimittelwirkstoffe insbesondere zur Behandlung von Tumorerkrankungen, Osteoporosen, osteolytischen Erkrankungen sowie zur Unterdrückung der Angiogenese im pathologischen Umfeld des Organismus eingesetzt werden.

Verbindungen der Formel I, die die Wechselwirkung von Integrinrezeptoren und Liganden, wie z. B. von Fibrinogen an den Fibrinogenrezeptor (Glycoprotein IIb/IIIa) blockieren, verhindern als GPIIb/IIIa-Antagonisten die Ausbreitung von Tumorzellen durch Metastase. Dies wird durch folgende Beobachtungen belegt:

Die Verbreitung von Tumorzellen von einem lokalen Tumor in das vaskuläre System erfolgt durch die Bildung von Mikroaggregaten (Mikrothromben) durch Wechselwirkung der Tumorzellen mit Blutplättchen. Die Tumorzellen sind durch den Schutz im Mikroaggregat abgeschirmt und werden von den Zellen des Immunsystems nicht erkannt. Die Mikroaggregate können sich an Gefäßwänden festsetzen, wodurch ein weiteres Eindringen von Tumorzellen in das Gewebe erleichtert wird. Da die Bildung der Mikrothromben durch Fibrinogenbindung an die Fibrinogenrezeptoren auf aktivierten Blutplättchen vermittelt wird, gelten die GPIIa/IIIb-Antagonisten als wirksame Metastase-Hemmer.

Verbindungen der Formel I hemmen neben der Bindung von Fibrinogen, Fibronectin und des Willebrand-Faktors an den Fibrinogenrezeptor der Blutplättchen auch die Bindung weiterer adhäsiver Proteine, wie Vitronectin, Kollagen und Laminin, an die entsprechenden Rezeptoren auf der Oberfläche verschiedener Zelltypen. Sie verhindern insbesondere die Entstehung von Blutplättenthromben und können daher zur Behandlung von Thrombosen, Apoplexie, Herzinfarkt, Entzündungen und Arteriosklerose eingesetzt werden.

Die Eigenschaften der Verbindungen können auch nach Methoden nachgewiesen werden, die in der EP-A1-0 462 960 beschrieben sind. Die Hemmung der Fibrinogenbindung an den Fibrinogenrezeptor kann nach der Methode nachgewiesen werden, die in der EP-A1-0 381 033 angegeben ist. Die thrombozytenaggregationshemmende Wirkung läßt sich in vitro nach der Methode von Born (Nature 4832, 927-929, 1962) nachweisen.

Gegenstand der Erfindung sind demgemäß Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 und/oder ihrer physiologisch unbedenklichen Salze zur Herstellung eines Arzneimittels zur Verwendung als Integrin-Inhibitoren.

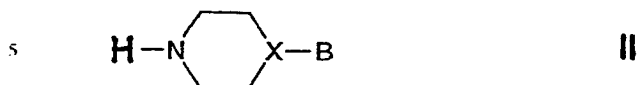
Die Verbindungen der Formel I können als Arzneimittelwirkstoffe in der Human- und Veterinärmedizin eingesetzt werden. Sie verhindern insbesondere die Entstehung von Blutplättenthromben und beeinflussen Zell-Zell- und Zell-Matrix-Wechselwirkungen. Sie sind daher zur Prophylaxe und/oder Therapie von Thrombose, myocardialen Infarkt, Arteriosklerose, Apoplexie, Angina pectoris, Tumorerkrankungen, osteolytischen Krankheiten wie Osteoporose, pathologisch angiogenen Krankheiten wie z. B. Entzündungen, ophthalmologischen Krankheiten, diabetischer Retinopathie, makularer Degeneration, Myopia, okulärer Histoplasmose, rheumatischer Arthritis, Osteoarthritis, rubeotischem Glaukom, ulcerativer Colitis, Morbus Crohn, Psoriasis, Antiangiogenese und Restenose nach Angioplastie, Ischämien, viraler Infektion, bakterieller Infektion, Pilzinfektion, bei akuten Nierenversagen und bei der Wundheilung zur Unterstützung der Heilungsprozesse geeignet. Ferner wirken sie blutdrucksenkend und sind zur Behandlung peripher-arterieller okklusiver Erkrankungen geeignet.

Die Verbindungen der Formel I können als antimikrobiell wirkende Substanzen bei Operationen eingesetzt werden, wo Biomaterialien, Implantate, Katheter oder Herzschrittmacher verwendet werden. Dabei wirken sie antiseptisch. Die Wirksamkeit der antimikrobiellen Aktivität kann durch das von P. Valentin-Weigand et al., in Infection and Immunity, 2851-2855 (1988) beschriebene Verfahren nachgewiesen werden. Die Verbindungen können hierbei auch insbesondere zur Beschichtung der Implantate oder Biomaterialien verwendet werden.

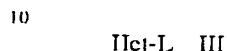
Gegenstand der Erfindung sind die Verbindungen der Formel I und ihre Salze sowie ein Verfahren zur Herstellung dieser Verbindungen sowie ihrer Salze, dadurch gekennzeichnet,

(a) daß man eine Verbindung der Formel I aus einem ihrer funktionellen Derivate durch Behandeln mit einem sol-

volysierenden oder hydrogenolysierenden Mittel in Freiheit setzt, oder,
(b) daß man eine Verbindung der Formel II



worin X und B die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben
mit einer Verbindung der Formel III

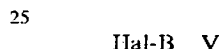


worin I, Cl oder Br bedeutet,
umsetzt, oder

15 (c) daß man zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, eine Verbindung der Formel IV



worin Het die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat,
und
X' NH oder ClMgHal bedeutet,
mit einer Verbindung der Formel V



wobei Hal in beiden Fällen F, Cl, Br oder I bedeutet
und B die angegebene Bedeutung besitzt, umsetzt, oder

30 (d) daß man eine freie Aminogruppe durch Umsetzung mit Formaldehyd oder einem anderen geeigneten Aldehyd
unter reduktiven Bedingungen in eine N-Alkylgruppe umwandelt, oder durch Umsetzung mit einem Alkylhaloge-
nid, gegebenenfalls nach vorheriger Aktivierung, alkyliert,
oder,

35 (e) daß man einen Rest B oder Het in einen anderen Rest B oder Het umwandelt, indem man z. B. einen Ester der
Formel I verseift, oder eine Carbonsäure der Formel I verestert, einen aromatischen Rest unter elektrophilen oder
gegebenenfalls auch nucleophilen Bedingungen substituiert und/oder eine freie OH-Gruppe verethert und/oder
(f) daß man eine Base oder Säure der Formel I in eines ihrer Salze umwandelt.

40 Für alle Reste oder Parameter, die mehrfach auftreten, wie z. B. A oder R², gilt, daß deren Bedeutungen unabhängig
voneinander sind.

Verbindungen der Formel I, die ein oder mehr Chiralitätszentren besitzen, können in verschiedenen enantiomeren For-
men auftreten. Alle diese Formen (z. B. R- und S-Formen) und deren Gemische (z. B. die RS-Formen) sind in der Formel
I eingeschlossen.

Die vor- und nachstehend aufgeführten Abkürzungen haben die folgenden Bedeutungen:

45 BOC tert.-Butoxycarbonyl
CBZ Benzyloxycarbonyl
DCCl Dicyclohexylcarbodiimid
Fmoc 9-Fluorenylmethoxycarbonyl
HOBt 1-Hydroxybenzotriazol
50 MBHA 4-Methyl-benzhydrylamin
Mtr 4-Methoxy-2,3,6-trimethylphenyl-sulfonyl
OBu tert.-Butylester
OMe Methylester
OEt Ethylester
55 POA Phenoxyacetyl
TFA Trifluoressigsäure
Tri Trityl(Triphenylmethyl).

In den vorstehenden Formeln hat Alkyl 1 bis 6, vorzugsweise 1, 2, 3 oder 4 C-Atome. Alkyl bedeutet vorzugsweise
Methyl, weiterhin Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sek.-Butyl oder tert.-Butyl, ferner auch Pentyl, 1-, 2- oder 3-
60 Methylbutyl, 1,1-, 1,2- oder 2,2-Dimethylpropyl, 1-Ethylpropyl, Hexyl, 1-, 2-, 3- oder 4-Methylpentyl, 1,1-, 1,2-, 1,3-,
2,2-, 2,3- oder 3,3-Dimethylbutyl, 1- oder 2-Ethylbutyl, 1-Ethyl-1-methylpropyl, 1-Ethyl-2-methylpropyl, 1,1,2- oder
1,2,2-Trimethylpropyl.

Cycloalkyl bedeutet vorzugsweise Cyclobutyl, Methylencyclobutyl, Cyclopentyl, Methylencyclopentyl, Cyclohexyl,
Cycloheptyl oder Methylencyclohexyl, Methylencyclopropyl oder Cyclopropyl. Ferner aber auch Camphyl, Adamantia-
95 nyl oder einen anderen aus Terpen- oder Sesquiterpen-Einheiten aufgebauten Cycloalkylrest.

Alkylen wird als "alk" abgekürzt und bedeutet vorzugsweise Methylen, Ethylen, Propylen, ferner auch Butylen, Pen-
tylen oder Hexylen.

Alkoxy bedeutet vorzugsweise Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Butoxy oder tert.-Butoxy.

Ar ist Phenyl, vorzugsweise - wie angegeben - monosubstituiertes Phenyl, im einzelnen bevorzugt Phenyl, o-, m- oder p-Methylphenyl, o-, m- oder p-Ethylphenyl, o-, m- oder p-Propylphenyl, o-, m- oder p-Isopropylphenyl, o-, m- oder p-tert.-Butylphenyl, o-, m- oder p-Aminophenyl, o-, m- oder p-Aminocarbonylphenyl, o-, m- oder p-Nitrophenyl, o-, m- oder p-Methoxyphenyl, o-, m- oder p-Ethoxyphenyl, o-, m- oder p-Fluorphenyl, o-, m- oder p-Bromphenyl, o-, m- oder p-Chlorphenyl, o-, m- oder p-Methoxycarbonylphenyl, o-, m- oder p-Ethoxycarbonylphenyl, weiter bevorzugt 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5-Difluorphenyl, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5-Dichlorphenyl, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5-Dibromphenyl, 2-Chlor-3-methyl-, 2-Chlor-4-methyl-, 2-Chlor-5-methyl-, 2-Chlor-6-methyl-, 2-Methyl-3-chlor-, 2-Methyl-4-chlor-, 2-Methyl-5-chlor-, 2-Methyl-6-chlor-, 3-Chlor-4-methyl-, 3-Chlor-5-methyl- oder 3-Methyl-4-chlorphenyl, 2-Brom-3-methyl-, 2-Brom-4-methyl-, 2-Brom-5-methyl-, 2-Brom-6-methyl-, 2-Methyl-3-brom-, 2-Methyl-4-brom-, 2-Methyl-5-brom-, 2-Methyl-6-brom-, 3-Brom-4-methyl-, 3-Brom-5-methyl- oder 3-Methyl-4-bromphenyl, 2,5- oder 3,4-Dimethoxyphenyl.

Aralkenyl (Ar-alk) bedeutet vorzugsweise Benzyl, unsubstituiertes, vorzugsweise - wie angegeben - monosubstituiertes Phenylethyl, im einzelnen bevorzugt Phenylethyl, o-, m- oder p-Methoxyphenylethyl, o-, m- oder p-Ethoxyphenylethyl, o-, m- oder p-Fluorphenylethyl, o-, m- oder p-Bromphenylethyl, o-, m- oder p-Chlorphenylethyl, o-, m- oder p-Methylphenylethyl, o-, m- oder p-Ethylphenylethyl, o-, m- oder p-Aminophenylethyl, o-, m- oder p-Nitrophenylethyl, o-, m- oder p-Aminocarbonylphenylethyl, o-, m- oder p-Methoxycarbonylphenylethyl, weiter bevorzugt 3-Phenylpropyl, 4-Phenylbutyl, 5-Phenylpentyl oder 6-Phenylhexyl.

Alkoxycarbonyl bedeutet vorzugsweise Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, Propoxycarbonyl, Butoxycarbonyl, Pentoxycarbonyl, ferner auch Isopropoxycarbonyl, tert.-Butoxycarbonyl oder Hexyloxycarbonyl.

Alkylsulfonyl bedeutet vorzugsweise Methylsulfonyl, weiterhin Ethylsulfonyl, Propylsulfonyl, Isopropylsulfonyl, Butylsulfonyl, Isobutylsulfonyl, sek.-Butylsulfonyl oder tert.-Butylsulfonyl, ferner auch Pentylsulfonyl oder 1-, 2- oder 3-Methylbutylsulfonyl.

R¹ bedeutet vorzugsweise Alkyl, Cycloalkyl, wobei beide Reste die oben angegebenen bevorzugten Bedeutungen haben, ferner auch vorzugsweise Formyl, Acetyl, Propionyl oder Butyryl.

R² ist ebenso wie R³ und R³, vorzugsweise H, Alkyl oder Benzyl.

Sofern in den Verbindungen der Formel I auch freie primäre oder sekundäre Aminogruppen auftreten, können diese auch mit Schutzgruppen versehen sein. Derartige Verbindungen dienen jedoch in erster Linie als Startsubstanzen, um die eigentlichen Verbindungen der Formel I durch Behandeln mit einem solvolysierenden oder hydrogenolysierenden Mittel in Freiheit zu setzen. Aminoschutzgruppe bedeutet vorzugsweise Acetyl, Propionyl, Butyryl, Phenylacetyl, Benzoyl, Toluyl, POA, Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, 2,2,2-Trichlorethoxycarbonyl, BOC, 2-Iodoethoxycarbonyl, CBZ ("Carbobenzyloxy"), 4-Methoxybenzyloxycarbonyl, FMOC, Mtr oder Benzyl.

Hal bedeutet vorzugsweise I, Cl oder Br, aber auch F.

Ist in den Verbindungen der Formel I ein Parameter m, n oder k vorhanden, so ist m vorzugsweise 0, 1 oder 2, während n und k vorzugsweise unabhängig voneinander 1, 2 oder 3 sind.

Die Bedeutung von X ist gleichermäßen häufig N oder CH, während die Bedeutung von Het gleichermäßen häufig 4-Pyridyl oder 4-Piperidinyl ist.

Die bevorzugten Bedeutungen von B ergeben sich aus den vorzugsweisen Bedeutungen der darin auftretenden Variablen und Parameter gemäß den zuvor gemachten Angaben.

Dementsprechend sind Gegenstand der Erfindung insbesondere diejenigen Verbindungen der Formel I, in denen mindestens einer der genannten Reste eine der vorstehend angegebenen bevorzugten Bedeutungen hat. Einige bevorzugte Gruppen von Verbindungen können durch die folgenden Teilformeln Ia bis Ii ausgedrückt werden, die der Formel I entsprechen und worin die nicht näher bezeichneten Reste die bei der Formel I angegebene Bedeutung haben, worin jedoch

in Ia Het 4-Pyridyl und B $-\text{CO}-(\text{CH}_2)_n-\text{CO}-\text{N} \begin{array}{c} \diagup \diagdown \\ \diagdown \diagup \end{array} \text{COOR}^2$ ist,

in Ib Het 4-Pyridyl und B $-\text{CO}-(\text{CH}_2)_n-\text{CO}-\text{NH}-(\text{CH}_2)_k-\text{COOR}^2$ ist,

in Ic Het 4-Pyridyl und B $-\text{CO}-\text{NH}-(\text{CH}_2)_n-\text{CO}-\text{N} \begin{array}{c} \diagup \diagdown \\ \diagdown \diagup \end{array} \text{COOR}^2$ ist,

in Id Het 4-Pyridyl und B $-\text{CO}-\text{NH}-(\text{CH}_2)_n-\text{CO}-\text{NH}-(\text{CH}_2)_k-\text{COOR}^2$ ist,

in Ie Het 4-Pyridyl und B $\text{C}_6\text{H}_5-\text{NR}^1-\text{CH}_2-\text{CR}^3\text{R}^3-(\text{CH}_2)_m-\text{COOR}^2$ ist,

in If Het 4-Pyridyl und B $\text{C}_6\text{H}_5-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CR}^3\text{R}^3-(\text{CH}_2)_m-\text{COOR}^2$ ist,

in Ig Het 4-Pyridyl und B $\text{C}_6\text{H}_5-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CR}^3\text{R}^3-\text{C} \begin{array}{c} \diagup \diagdown \\ \diagdown \diagup \end{array} \text{COOR}^2$ ist,
 $(\text{CH}_2)_k-\text{CH}_2$

in Ih Het 4-Pyridyl und B $\text{C}_6\text{H}_5-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{CR}^3\text{R}^3-(\text{CH}_2)_m-\text{COOR}^2$ ist,

in Ii Het 4-Pyridyl und B eine Bedeutung wie unter Ic-Ih angegeben ist, hat, worin jedoch der Phenylrest durch Naphthyl, Pyridyl oder Pyrimidinyl ersetzt ist.

Ferner sind auch solche Verbindungen bevorzugt, die an sich den zuvor unter Ia bis Ii genannten Verbindungen entsprechen, wobei jedoch Het 4-Piperidinyl bedeutet und B die zuvor angegebenen bevorzugten Bedeutungen besitzt.

Die Verbindungen der Formel I und auch die Ausgangsstoffe zu ihrer Herstellung werden im übrigen nach an sich bekannten Methoden hergestellt, wie sie in der Literatur (z. B. in den Standardwerken wie Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart) beschrieben sind, und zwar unter Reaktionsbedingungen, die für die genannten Umsetzungen bekannt und geeignet sind. Dabei kann man auch von an sich bekannten, hier nicht näher erwähnten Varianten Gebrauch machen.

Die Ausgangsstoffe können, falls erwünscht, auch in situ gebildet werden, so daß man sie aus dem Reaktionsgemisch nicht isoliert, sondern sofort weiter zu den Verbindungen der Formel I umsetzt.

Die Verbindungen der Formel I können erhalten werden, indem man sie aus ihren funktionellen Derivaten durch Solvolyse, insbesondere Hydrolyse oder durch Hydrogenolyse in Freiheit setzt.

Bevorzugte Ausgangsstoffe für die Solvolyse bzw. Hydrogenolyse sind solche, die sonst der Formel I entsprechen, aber anstelle einer oder mehrerer freier Amino- und/oder Hydroxygruppen entsprechende geschützte Amino- und/oder Hydroxygruppen enthalten, vorzugsweise solche, die anstelle eines H-Atoms, das mit einem N-Atom verbunden ist, eine Aminoschutzgruppe tragen, insbesondere solche, die anstelle einer HN-Gruppe eine R'-N-Gruppe tragen, worin R' eine Aminoschutzgruppe bedeutet, und/oder solche, die anstelle des H-Atoms einer Hydroxygruppe eine Hydroxyschutzgruppe tragen, z. B. solche, die der Formel I entsprechen, jedoch anstelle einer Gruppe $-\text{COOH}$ eine Gruppe $-\text{COOR}''$ tragen, worin R'' eine Hydroxyschutzgruppe bedeutet.

Es können auch mehrere – gleiche oder verschiedene – geschützte Amino- und/oder Hydroxygruppen im Molekül des Ausgangsstoffes vorhanden sein Falls die vorhandenen Schutzgruppen voneinander verschieden sind, können sie in vielen Fällen selektiv abgespalten werden.

Der Ausdruck "Aminoschutzgruppe" ist allgemein bekannt und bezieht sich auf Gruppen, die geeignet sind, eine Aminogruppe vor chemischen Umsetzungen zu schützen (zu blockieren), die aber leicht entfernbar sind nachdem die gewünschte chemische Reaktion an anderen Stellen des Moleküls durchgeführt worden ist. Typisch für solche Gruppen sind insbesondere unsubstituierte oder substituierte Acyl-, Aryl-, Aralkoxymethyl oder Aralkylgruppen. Da die Aminoschutzgruppen nach der gewünschten Reaktion (oder Reaktionsfolge) entfernt werden, ist ihre Art und Größe im übrigen nicht kritisch; bevorzugt werden jedoch solche mit 1-20, insbesondere 1-8 C-Atomen. Der Ausdruck "Acylgruppe" ist im Zusammenhang mit dem vorliegenden Verfahren in weitestem Sinne aufzufassen. Er umschließt von aliphatischen, araliphatischen, aromatischen oder heterocyclischen Carbonsäuren oder Sulfonsäuren abgeleitete Acylgruppen sowie insbesondere Alkoxycarbonyl-, Aryloxy-carbonyl- und vor allem Aralkoxycarbonylgruppen. Beispiele für derartige Acylgruppen sind Alkanoyl wie Acetyl, Propionyl, Butyryl; Aralkanoyl wie Phenylacetyl; Aryl wie Benzoyl oder Toluylyl; Aryloxyalkanoyl wie POA; Alkoxycarbonyl wie Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, 2,2,2-Trichlorethoxycarbonyl, BOC, 2-Iodethoxycarbonyl; Aralkyloxy-carbonyl wie CBZ ("Carbobenzoxy"), 4-Methoxybenzyloxy-carbonyl, FMOC; Arylsulfonyl wie Mtr. Bevorzugte Aminoschutzgruppen sind BOC und Mtr, ferner CBZ, Fmoc, Benzyl und Acetyl.

Der Ausdruck "Hydroxyschutzgruppe" ist ebenfalls allgemein bekannt und bezieht sich auf Gruppen, die geeignet sind, eine Hydroxygruppe vor chemischen Umsetzungen zu schützen, die aber leicht entfernbar sind nachdem die ge-

wünschte chemische Reaktion an anderen Stellen des Moleküls durchgeführt worden ist. Typisch für solche Gruppen sind die oben genannten unsubstituierten oder substituierten Aryl-, Alkyl- oder Acylgruppen, ferner auch Alkylgruppen. Die Natur und Größe der Hydroxyschutzgruppen ist nicht kritisch, da sie nach der gewünschten chemischen Reaktion oder Reaktionsfolge wieder entfernt werden; bevorzugt sind Gruppen mit 1-20, insbesondere 1-10 C-Atomen. Beispiele für Hydroxyschutzgruppen sind u. a. Benzyl, p-Nitrobenzoyl, p-Toluolsulfonyl, tert.-Butyl und Acetyl, wobei Benzyl und tert.-Butyl besonders bevorzugt sind. Die COOH-Gruppen in Asparaginsäure und Glutaminsäure werden bevorzugt in Form ihrer tert.-Butylester geschützt (z. B. Asp(OBut)).

Das In-Freiheit-Setzen der Verbindungen der Formel I aus ihren funktionellen Derivaten gelingt - je nach der benutzten Schutzgruppe - z. B. mit starken Säuren, zweckmäßig mit TFA oder Perchlorsäure, aber auch mit anderen starken anorganischen Säuren wie Salzsäure oder Schwefelsäure, starken organischen Carbonsäuren wie Trichloressigsäure oder Sulfonsäuren wie Benzol- oder p-Toluolsulfonsäure. Die Anwesenheit eines zusätzlichen inerten Lösungsmittels ist möglich, aber nicht immer erforderlich. Als inerte Lösungsmittel eignen sich vorzugsweise organische, beispielsweise Carbonsäuren wie Essigsäure, Ether wie Tetrahydrofuran oder Dioxan, Amide wie DMF, halogenierte Kohlenwasserstoffe wie Dichlormethan, ferner auch Alkohole wie Methanol, Ethanol oder Isopropanol, sowie Wasser. Ferner kommen Gemische der vorgenannten Lösungsmittel in Frage. TFA wird vorzugsweise im Überschuß ohne Zusatz eines weiteren Lösungsmittels verwendet, Perchlorsäure in Form eines Gemisches aus Essigsäure und 70%iger Perchlorsäure im Verhältnis 9 : 1. Die Reaktionstemperaturen für die Spaltung liegen zweckmäßig zwischen etwa - und etwa 50°, vorzugsweise arbeitet man zwischen 15 und 30° (Raumtemperatur).

Die Gruppen BOC, OBu^t und Mtr können z. B. bevorzugt mit TFA in Dichlormethan oder mit etwa 3 bis 5n HCl in Dioxan bei 15-30° abgespalten werden, die FMOC-Gruppe mit einer etwa 5- bis 50%igen Lösung von Dimethylamin, Diethylamin oder Piperidin in DMF bei 15-30°.

Die Tritylgruppe wird zum Schutz der Aminosäuren Histidin, Asparagin, Glutamin und Cystein eingesetzt. Die Abspaltung erfolgt, je nach gewünschtem Endprodukt, mit TFA/10% Thiophenol, wobei die Tritylgruppe von allen genannten Aminosäuren abgespalten wird, bei Einsatz von TFA/Anisol oder TFA/Thioanisol wird nur die Tritylgruppe von His, Asn und Gln abgespalten, wogegen sie an der Cys-Seitenkette verbleibt.

Hydrogenolytisch entfernbare Schutzgruppen (z. B. CBZ oder Benzyl) können z. B. durch Behandeln mit Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators (z. B. eines Edelmetallkatalysators wie Palladium, zweckmäßig auf einem Träger wie Kohle) abgespalten werden. Als Lösungsmittel eignen sich dabei die oben angegebenen, insbesondere z. B. Alkohole wie Methanol oder Ethanol oder Amide wie DMF. Die Hydrogenolyse wird in der Regel bei Temperaturen zwischen etwa 0 und 100° und Drucken zwischen etwa 1 und 200 bar, bevorzugt bei 20-30° und 1-10 bar durchgeführt. Eine Hydrogenolyse der CBZ-Gruppe gelingt z. B. gut an 5 bis 10%igem Pd/C in Methanol oder mit Ammoniumformiat (anstelle von Wasserstoff) an Pd/C in Methanol/DMF bei 20-30°.

Verbindungen der Formel I können jedoch vorzugsweise erhalten werden, indem man Verbindungen der Formel II mit Verbindungen der Formel III umsetzt.

Die Ausgangsverbindungen der Formel II und III sind in der Regel dem Fachmann bekannt. Sie können somit nach an sich bekannten Methoden hergestellt werden.

In den Verbindungen der Formel II hat B die angegebenen, insbesondere die vorzugsweise angegebenen Bedeutungen.

Die Umsetzung erfolgt in der Regel in einem inerten Lösungsmittel, in Gegenwart eines säurebindenden Mittels vorzugsweise eines Alkali- oder Erdalkalimetall-hydroxids, -carbonats oder -bicarbonats oder eines anderen Salzes einer schwachen Säure der Alkali- oder Erdalkalimetalle, vorzugsweise des Kaliums, Natriums, Calciums oder Cäsiums. Auch der Zusatz einer organischen Base wie Triethylamin, Dimethylanilin, Pyridin oder Chinolin oder eines Überschusses der Amidkomponente der Formel II bzw. des Alkylierungsderivates der Formel III kann günstig sein. Die Reaktionszeit liegt je nach den angewendeten Bedingungen zwischen einigen Minuten und 14 Tagen, die Reaktionstemperatur zwischen etwa 0° und 150°, normalerweise zwischen 20° und 130°.

Als inerte Lösungsmittel eignen sich z. B. Kohlenwasserstoffe wie Hexan, Petrolether, Benzol, Toluol oder Xylol; chlorierte Kohlenwasserstoffe wie Trichlorethylen, 1,2-Dichlorethan, Tetrachlorkohlenstoff, Chloroform oder Dichlormethan; Alkohole wie Methanol, Ethanol, Isopropanol, n-Propanol, n-Butanol oder tert.-Butanol; Ether wie Diethylether, Diisopropylether, Tetrahydrofuran (THF) oder Dioxan; Glykolether wie Ethylenglykolmonomethyl- oder -monoethylether (Methylglykol oder Ethylglykol), Ethylenglykoldimethylether (Diglyme); Ketone wie Aceton oder Butanon; Amide wie Acetamid, Dimethylacetamid oder Dimethylformamid (DMF); Nitrile wie Acetonitril; Sulfoxide wie Dimethylsulfoxid (DMSO); Schwefelkohlenstoff; Carbonsäuren wie Ameisensäure oder Essigsäure; Nitroverbindungen wie Nitromethan oder Nitrobenzol; Ester wie Ethylacetat oder Gemische der genannten Lösungsmittel.

Die Verbindungen der Formel IV sind in der Regel bekannt oder können leicht in Analogie zu den bekannten Verbindungen hergestellt werden, indem man z. B. Piperidin- oder Piperazin-Derivate auf übliche Weise am N-Atom unter Bedingungen der Aminalkylierung oder -acylierung substituiert. Die Herstellung der Grignard-Verbindungen erfolgt auch gemäß Lehrbuchwissen wie es z. B. in einschlägigen Werken wie J. March, Adv. Organic Chem. 3rd. Edition, J. Wiley & Sons N. Y. (1985) beschrieben wird.

Die Verbindungen der Formel V sind ebenfalls in der Regel bekannt oder können leicht in Analogie zu den bekannten Verbindungen hergestellt werden, indem man z. B. aromatische Verbindungen durch elektrophile Substitution halogeniert, Säurederivate in Säurehalogenide überführt oder Reste B in andere Reste B durch übliche und an sich bekannte chemische Reaktionen umwandelt. Derartige Reaktionen erfolgen auch gemäß Lehrbuchwissen wie sie z. B. in einschlägigen Werken wie dem oben angegebenen beschrieben werden.

Die Umsetzung der Verbindungen der Formel IV mit Verbindungen der Formel V erfolgt vorzugsweise in einem inerten Lösungsmittel, unter Zusatz einer Base und bei Temperaturen wie oben angegeben.

In den Verbindungen der Formel V bedeutet Q vorzugsweise Cl oder Br.

Ferner kann man zur Herstellung einer Verbindung der Formel I eine Aminogruppe durch Umsetzung mit Formaldehyd oder einem anderen Aldehyd unter reduktiven Bedingungen in eine N-Alkylgruppe umwandeln, oder durch Umsetzung mit einem Alkylhalogenid, gegebenenfalls nach vorhergehender Aktivierung, alkylieren.

Zudem ist es möglich daß man in einer Verbindung der Formel I einen Rest B oder IIet in einen anderen Rest B oder IIet umwandelt, indem man z. B. einen Ester der Formel I verseift, oder eine Carbonsäure der Formel I verestert, einen aromatischen Rest unter elektrophilen oder gegebenenfalls auch nucleophilen Bedingungen substituiert.

Zur Veresterung kann man eine Säure der Formel I ($R^3 = OII$) mit einem Überschuß eines Alkohols ($R^2 = \text{Alkyl}$ oder Benzyl) behandeln, zweckmäßig in Gegenwart einer starken Säure wie Salzsäure oder Schwefelsäure bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, vorzugsweise zwischen 20 und 50°C. Umgekehrt kann ein Ester der Formel I ($R^2 = \text{Alkyl}$ oder Benzyl) in die entsprechende Säure der Formel I ($R^2 = OII$) umgewandelt werden, zweckmäßig durch Solvolyse nach einer der oben angegebenen Methoden, z. B. mit NaOH oder KOH in Wasser-Dioxan bei Temperaturen zwischen 0 und 40°C, vorzugsweise zwischen 10 und 30°C.

Ferner kann man freie Aminogruppen in üblicher Weise mit einem Säurechlorid oder -anhydrid acylieren oder mit einem unsubstituierten oder substituierten Alkylhalogenid alkylieren, zweckmäßig in einem inerten Lösungsmittel wie Dichlormethan oder THF und/oder in Gegenwart einer Base wie Triethylamin oder Pyridin bei Temperaturen zwischen -60 und +30°C.

Eine Base der Formel I kann mit einer Säure in das zugehörige Säureadditionssalz übergeführt werden, beispielsweise durch Umsetzung äquivalenter Mengen der Base und der Säure in einem inerten Lösungsmittel wie Ethanol und anschließendes Eindampfen. Für diese Umsetzung kommen insbesondere Säuren in Frage, die physiologisch unbedenkliche Salze liefern. So können anorganische Säuren verwendet werden, z. B. Schwefelsäure, Salpetersäure, Halogenwasserstoffsäuren wie Chlorwasserstoffsäure oder Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäuren wie Orthophosphorsäure, Sulfaminsäure, ferner organische Säuren, insbesondere aliphatische, alicyclische, araliphatische, aromatische oder heterocyclische ein- oder mehrbasige Carbon-, Sulfon- oder Schwefelsäuren, z. B. Ameisensäure, Essigsäure, Propionsäure, Pivalinsäure, Diethylessigsäure, Malonsäure, Bernsteinsäure, Pimelinsäure, Fumarsäure, Maleinsäure, Milchsäure, Weinsäure, Äpfelsäure, Citronensäure, Gluconsäure, Ascorbinsäure, Nicotinsäure, Isonicotinsäure, Methan- oder Ethansulfonsäure, Ethandisulfonsäure, 2-Hydroxyethansulfonsäure, Benzolsulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Naphthalin-mono- und Disulfonsäuren, Laurylschwefelsäure. Salze mit physiologisch nicht unbedenklichen Säuren, z. B. Pikrate, können zur Isolierung und/oder Aufreinigung der Verbindungen der Formel I verwendet werden.

Andererseits können Verbindungen der Formel I mit Basen (z. B. Natrium- oder Kaliumhydroxid oder -carbonat) in die entsprechenden Metall-, insbesondere Alkalimetall- oder Erdalkalimetall-, oder in die entsprechenden Ammoniumsalze umgewandelt werden.

Gegenstand der Erfindung ist ferner die Verwendung der Verbindungen der Formel I und/oder ihrer physiologisch unbedenklichen Salze zur Herstellung pharmazeutischer Zubereitungen, insbesondere auf nichtchemischem Wege. Hierbei können sie zusammen mit mindestens einem festen, flüssigen und/oder halbflüssigen Träger- oder Hilfsstoff und gegebenenfalls in Kombination mit einem oder mehreren weiteren Wirkstoffen in eine geeignete Dosierungsform gebracht werden.

Gegenstand der Erfindung sind ferner pharmazeutische Zubereitungen, enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel I und/oder eines ihrer physiologisch unbedenklichen Salze.

Diese Zubereitungen können als Arzneimittel in der Human- oder Veterinärmedizin verwendet werden. Als Trägerstoffe kommen organische oder anorganische Substanzen in Frage, die sich für die enterale (z. B. orale), parenterale oder topische Applikation eignen und mit den neuen Verbindungen nicht reagieren, beispielsweise Wasser, pflanzliche Öle, Benzylalkohole, Alkylenglykole, Polyethylenglykole, Glycerintriacetat, Gelatine, Kohlehydrate wie Lactose oder Stärke, Magnesiumstearat, Talk, Vaseline. Zur oralen Anwendung dienen insbesondere Tabletten, Pillen, Dragees, Kapseln, Pulver, Granulate, Sirupe, Säfte oder Tropfen, zur rektalen Anwendung Suppositorien, zur parenteralen Anwendung Lösungen, vorzugsweise ölige oder wäßrige Lösungen, ferner Suspensionen, Emulsionen oder Implantate, für die topische Anwendung Salben, Cremes oder Puder. Die neuen Verbindungen können auch lyophilisiert und die erhaltenen Lyophilisate z. B. zur Herstellung von Injektionspräparaten verwendet werden. Die angegebenen Zubereitungen können sterilisiert sein und/oder Hilfsstoffe wie Gleit-, Konservierungs-, Stabilisierungs- und/oder Netzmittel, Emulgatoren, Salze zur Beeinflussung des osmotischen Druckes, Puffersubstanzen, Farb-, Geschmacks- und/oder mehrere weitere Wirkstoffe enthalten, z. B. ein oder mehrere Vitamine.

Die Verbindungen der Formel I und ihre physiologisch unbedenklichen Salze können bei der Bekämpfung von Krankheiten, insbesondere von Hypertonie und Herzinsuffizienz verwendet werden.

Dabei werden die erfindungsgemäßen Substanzen in der Regel vorzugsweise in Dosierungen zwischen etwa 1 und 500 mg, insbesondere zwischen 5 und 100 mg pro Dosierungseinheit verabreicht. Die tägliche Dosierung liegt vorzugsweise zwischen etwa 0,02 und 10 mg/kg Körpergewicht. Die spezielle Dosis für jeden Patienten hängt jedoch von den verschiedensten Faktoren ab, beispielsweise von der Wirksamkeit der eingesetzten speziellen Verbindung, vom Alter, Körpergewicht, allgemeinen Gesundheitszustand, Geschlecht, von der Kost, vom Verabreichungszeitpunkt und -weg, von der Ausscheidungsgeschwindigkeit, Arzneistoffkombination und Schwere der jeweiligen Erkrankung, welcher die Therapie gilt. Die orale Applikation ist bevorzugt.

Vor- und nachstehend sind alle Temperaturen in °C angegeben. In den nachfolgenden Beispielen bedeutet "übliche Aufarbeitung": Man gibt, falls erforderlich, Wasser hinzu, stellt, falls erforderlich, je nach Konstitution des Endprodukts auf pH-Werte zwischen 2 und 10 ein, extrahiert mit Ethylacetat oder Dichlormethan, trennt ab, trocknet die organische Phase über Natriumsulfat, dampft ein und reinigt durch Chromatographie an Kieselgel, wobei auch eine Trennung der nachfolgend beschriebenen Isomeren erfolgt, und/oder durch Kristallisation. Rf-Werte an Kieselgel; Laufmittel: Ethylacetat/Methanol 9 : 1.

Beispiel 1

Eine Lösung von 2,5 g 1-(4-Pyridyl)-4-[4-(4-methyl-phenylsulfonylamino)-phenyl]-piperazin [erhältlich durch Umsetzung von 1-(4-Pyridyl)-4-(4-aminophenyl)-piperazin mit Tosylchlorid in Pyridin] in 20 ml DMF wird mit 0,19 g Natriumhydrid versetzt und 30 Minuten gerührt. Anschließend tropft man 0,9 ml Ethyl-4-brombutyrat, gelöst in 5 ml DMF,

hinzu und rührt 16 Stunden bei Raumtemperatur. Danach wird das Reaktionsgemisch zur Trockene eingedunstet und man arbeitet wie üblich auf. Das Rohprodukt wird über Kieselgel (Essigsäureethylester: Methanol = 9 : 1) chromatographiert. Man erhält 1-(4-Pyridyl)-4-[4-(4-methyl-phenylsulfonyl-N-(3-ethoxycarbonylpropyl)-amino)-phenyl]-piperazin, F: 102°.

Analog erhält man durch Umsetzung

von 1-(4-Pyridyl)-4-(4-amino-phenyl)-piperazin mit Ethyl-4-brombutyrat das
1-(4-Pyridyl)-4-[4-(N-1-ethoxycarbonylprop-3-yl)-amino-phenyl]-piperazin;
von 1-(4-Pyridyl)-4-(4-N-butylsulfonyl-amino-phenyl)-piperazin mit Ethyl-4-brombutyrat das
1-(4-Pyridyl)-4-[4-(N-1-ethoxycarbonylprop-3-yl-N-butylsulfonyl)-amino-phenyl]-piperazin;
von 1-(4-Pyridyl)-4-(4-N-methylsulfonyl-amino-phenyl)-piperazin mit Ethyl-4-brombutyrat das
1-(4-Pyridyl)-4-[4-(N-1-ethoxycarbonylprop-3-yl-N-methylsulfonyl)-amino-phenyl]-piperazin;
von 1-(4-Pyridyl)-4-(4-N-3-(1R)-camphylsulfonyl-amino-phenyl)-piperazin mit Ethyl-4-brombutyrat das
1-(4-Pyridyl)-4-[4-(N-1-ethoxycarbonylprop-3-yl-N-3-(1R)-camphylsulfonyl)-amino-phenyl]-piperazin;
von 1-(4-Pyridyl)-4-(4-N-3-(1S)-camphylsulfonyl-amino-phenyl)-piperazin mit Ethyl-4-brombutyrat das
1-(4-Pyridyl)-4-[4-(N-1-ethoxycarbonylprop-3-yl-N-3-(1S)-camphylsulfonyl)-amino-phenyl]-piperazin;
von 1-(4-Pyridyl)-4-(4-N-benzoyloxycarbonyl-amino-phenyl)-piperazin mit Ethyl-4-brombutyrat das
1-(4-Pyridyl)-4-[4-(N-1-ethoxycarbonylprop-3-yl-N-benzoyloxycarbonyl)-amino-phenyl]-piperazin.

Beispiel 2

1,0 g 1-(4-Pyridyl)-4-(3-carboxypropionyl)-piperazin [erhältlich durch Umsetzung von 1-(4-Pyridyl)-piperazin mit Bernsteinsäureanhydrid] werden in 30 ml DMF suspendiert. Anschließend werden 0,5 g Butanol, 0,59 g 4-Ethoxycarbonylpiperidin, 0,73 g N-3-Dimethylamino-propyl-N-ethylcarbodiimid \times HCl (EDCI) und 0,42 g 4-Methylmorpholin in der angegebenen Reihenfolge hinzugefügt und 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Danach wird das Reaktionsgemisch eingedunstet, in 20 ml 10%iger NaHCO_3 aufgenommen und wie üblich aufgearbeitet. Das Rohprodukt wird über Kieselgel (Dichlormethan: Methanol = 85 : 15) chromatographiert. Man erhält 1-(4-Pyridyl)-4-[1,4-di-oxo-4-(4-ethoxycarbonyl-piperidino)-butyl]-piperazin, F: 103-104°.

Analog erhält man durch Umsetzung

von 1-(4-Pyridyl)-4-(3-carboxypropionyl)-piperazin mit 3-Aminopropionsäureethylester das
1-(4-Pyridyl)-4-[1,4-di-oxo-4-(2-ethoxycarbonylethylamino)-butyl]-piperazin, F: 169-170° (Hydrochlorid);
von 1-(4-Pyridyl)-4-(carboxy-methylaminocarbonyl)-piperazin mit 4-Ethoxycarbonylpiperidin das
1-(4-Pyridyl)-4-[4-(ethoxycarbonyl)-piperidinocarbonyl-methylaminocarbonyl]-piperazin, F: 104-105°;
von 1-(4-Pyridyl)-4-(carboxy-methylaminocarbonyl)-piperazin mit 3-Amino-propionsäureethylester das
1-(4-Pyridyl)-4-[2-(ethoxycarbonyl)-ethylaminocarbonyl-methylaminocarbonyl]-piperazin, F: 154-155°;
von 1-(4-Pyridyl)-4-(2-(carboxy)-ethylaminocarbonyl)-piperazin mit 3-Amino-propionsäureethylester das
1-(4-Pyridyl)-4-[2-(2-(ethoxycarbonyl)-ethylaminocarbonyl)-ethylaminocarbonyl]-piperazin, Öl;
von 1-(4-Pyridyl)-4-(2-(carboxy)-ethylaminocarbonyl)-piperazin mit 4-Ethoxycarbonylpiperidin das
1-(4-Pyridyl)-4-[2-(4-(ethoxycarbonyl)-piperidinocarbonyl)-ethylaminocarbonyl]-piperazin, Öl;
von 1-(4-Pyridyl)-4-(2-(carboxy)-ethylaminocarbonyl)-piperazin mit 3-Amino-propionsäureethylester das
1-(4-Pyridyl)-4-[2-(2-(ethoxycarbonyl)-ethylaminocarbonyl)-ethylaminocarbonyl]-piperazin.

Beispiel 3

Eine Lösung von 1,5 g 1-(4-Pyridyl)-4-[4-(4-methyl-phenylsulfonyl-N-(3-ethoxycarbonylpropyl)-amino)-phenyl]-piperazin [erhältlich nach Bsp. 1] in 10 ml Dioxan werden mit 4 ml 1 N NaOH-Lösung versetzt und zehn Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Danach wird das Reaktionsgemisch eingedunstet und mit 50 ml Wasser aufgenommen. Man arbeitet wie üblich auf, indem man dreimal mit je 20 ml Essigsäureethylester extrahiert. Die organische Phase wird verworfen und die wässrige Phase auf pH 4,5 eingestellt. Der entstehende Niederschlag wird abgesaugt und im Vakuum über P_2O_5 getrocknet. Man erhält 1-(4-Pyridyl)-4-[4-(4-methyl-phenylsulfonyl-N-(3-carboxypropyl)-amino)-phenyl]-piperazin, F: 246°.

Analog erhält man durch Esterhydrolyse

von 1-(4-Pyridyl)-4-[1,4-di-oxo-4-(4-ethoxycarbonyl-piperidino)-butyl]-piperazin das
1-(4-Pyridyl)-4-[1,4-di-oxo-4-(4-carboxy-piperidino)-butyl]-piperazin, F: 249-250°;
von 1-(4-Pyridyl)-4-[1,4-di-oxo-4-(2-ethoxycarbonylethylamino)-butyl]-piperazin das
1-(4-Pyridyl)-4-[1,4-dioxo-4-(2-carboxyethylamino)-butyl]-piperazin, F: 218-219° (Hydrat);
von 1-(4-Pyridyl)-4-[2-(ethoxycarbonyl)-ethylaminocarbonyl-methylaminocarbonyl]-piperazin das
1-(4-Pyridyl)-4-[2-(2-carboxy-ethylaminocarbonyl)-methylaminocarbonyl]-piperazin, F: 213-214° (Hydrat);
von 1-(4-Pyridyl)-4-[2-(2-(ethoxycarbonyl)-ethylaminocarbonyl)-ethylaminocarbonyl]-piperazin das
1-(4-Pyridyl)-4-[2-(2-(carboxy)-ethylaminocarbonyl)-ethylaminocarbonyl]-piperazin, F: 246-247°;
von 1-(4-Pyridyl)-4-[2-(4-(ethoxycarbonyl)-piperidinocarbonyl)-ethylaminocarbonyl]-piperazin das
1-(4-Pyridyl)-4-[2-(4-(carboxy)-piperidinocarbonyl)-ethylaminocarbonyl]-piperazin, F: 208-209° (Dihydrat);
von 1-(4-Pyridyl)-4-[2-(2-(ethoxycarbonyl)-ethylaminocarbonyl)-ethylaminocarbonyl]-piperazin das
1-(4-Pyridyl)-4-[2-(2-(carboxy)-ethylaminocarbonyl)-ethylaminocarbonyl]-piperazin, F: 223-224°;
von 1-(4-Pyridyl)-4-[4-(ethoxycarbonyl)-piperidinocarbonyl-methylaminocarbonyl]-piperazin das
1-(4-Pyridyl)-4-[4-(carboxy)-piperidinocarbonyl-methylaminocarbonyl]-piperazin, F: 237-238°;
von 1-(4-Pyridyl)-4-[4-(N-1-ethoxycarbonylprop-3-yl)-amino-phenyl]-piperazin das
1-(4-Pyridyl)-4-[4-(N-1-carboxyprop-3-yl)-amino-phenyl]-piperazin;
von 1-(4-Pyridyl)-4-[4-(N-1-ethoxycarbonylprop-3-yl-N-butylsulfonyl)-amino-phenyl]-piperazin das

1-(4-Pyridyl)-4-[4-(N-1-carboxy-prop-3-yl-N-butylsulfonyl)-amino-phenyl]-piperazin;
 von 1-(4-Pyridyl)-4-[4-(N-1-ethoxycarbonylprop-3-yl-N-methylsulfonyl)-amino-phenyl]-piperazin das
 1-(4-Pyridyl)-4-[4-(N-1-carboxyprop-3-yl-N-methylsulfonyl)-amino-phenyl]-piperazin;
 von 1-(4-Pyridyl)-4-[4-(N-1-ethoxycarbonylprop-3-yl-N-3-(1R)-camphyl-sulfonyl)-amino-phenyl]-piperazin das
 1-(4-Pyridyl)-4-[4-(N-1-carboxyprop-3-yl-N-3-(1R)-camphyl-sulfonyl)-amino-phenyl]-piperazin;
 von 1-(4-Pyridyl)-4-[4-(N-1-ethoxycarbonylprop-3-yl-N-3-(1S)-camphyl-sulfonyl)-amino-phenyl]-piperazin das
 1-(4-Pyridyl)-4-[4-(N-1-carboxyprop-3-yl-N-3-(1S)-camphyl-sulfonyl)-amino-phenyl]-piperazin;
 von 1-(4-Pyridyl)-4-[4-(N-1-ethoxycarbonylprop-3-yl-N-benzoyloxycarbonyl)-amino-phenyl]-piperazin das
 1-(4-Pyridyl)-4-[4-(N-1-carboxyprop-3-yl-N-benzoyloxycarbonyl)-amino-phenyl]-piperazin.

Beispiel 4

Eine Lösung von 1,5 g 1-(4-Pyridyl)-4-[4-(ethoxycarbonyl)-piperidinocarbonyl-methylaminocarbonyl]-piperazin [erhältlich nach Bsp. 2] in 10 ml Dioxan werden mit 4 ml 1 N NaOH-Lösung versetzt und zehn Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Danach wird der entstandene Niederschlag abgesaugt und mit Dioxan und Diethylether nacheinander gewaschen. Man erhält 1-(4-Pyridyl)-4-[4-(carboxy)-piperidinocarbonyl-methylaminocarbonyl]-piperazin-Natrium-Salz, F. 284-285°.

Beispiel 5

Eine Lösung von 1,2 g 1-(4-Pyridyl)-4-(4-hydroxy-phenyl)-piperazin [erhältlich durch Umsetzung von 4-Chlorpyridin mit 1-(Hydroxyphenyl)-piperazin] in 20 ml DMF wird mit 0,17 g Natriumhydrid versetzt und 30 Minuten gerührt. Anschließend tropft man 1,0 ml 2-Brom-2-methylpropionsäureethylester, gelöst in 5 ml DMF, hinzu und rührt 12 Stunden bei Raumtemperatur. Danach wird das Reaktionsgemisch zur Trockene eingedunstet und man arbeitet wie üblich auf. Das Rohprodukt wird über Kieselgel (Essigsäureethylester: Methanol = 9 : 1) chromatographiert. Man erhält 1-(4-Pyridyl)-4-[4-(2-ethoxycarbonyl-2-propoxy)-phenyl]-piperazin.

Analog erhält man durch Umsetzung von 1-(4-Pyridyl)-4-(4-hydroxy-phenyl)-piperazin mit 3-Methyl-4-brom-buttersäureethylester das 1-(4-Pyridyl)-4-[4-(3-ethoxycarbonyl-2-methyl-propoxy)-phenyl]-piperazin, F. 77-78°;
 von 1-(4-Pyridyl)-4-(4-hydroxy-phenyl)-piperazin mit 3,3-Dimethyl-4-brom-buttersäureethylester das 1-(4-Pyridyl)-4-[4-(3-ethoxycarbonyl-2,2-dimethyl-propoxy)-phenyl]-piperazin.

Beispiel 6

Eine Lösung von 0,5 g 1-(4-Pyridyl)-4-[4-(2-ethoxycarbonyl-2-propoxy)-phenyl]-piperazin [erhältlich nach Bsp. 5] in 10 ml Dioxan werden mit 4 ml 1 N NaOH-Lösung versetzt und zehn Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Danach wird das Reaktionsgemisch eingedunstet und mit 50 ml Wasser aufgenommen. Man arbeitet wie üblich auf, indem man dreimal mit je 20 ml Essigsäureethylester extrahiert. Die organische Phase wird verworfen und die wässrige Phase auf pH 4,5 eingestellt. Der entstehende Niederschlag wird abgesaugt und im Vakuum über P₂O₅ getrocknet. Man erhält 1-(4-Pyridyl)-4-[4-(2-carboxy-2-propoxy)-phenyl]-piperazin, F. 244°.

Analog erhält man durch Verseifung von 1-(4-Pyridyl)-4-[4-(3-ethoxycarbonyl-2-methyl-propoxy)-phenyl]-piperazin das 1-(4-Pyridyl)-4-[4-(3-carboxy-2-methyl-propoxy)-phenyl]-piperazin, F. 266-267°.

Beispiel 7

Analog Beispiel 2 erhält man ausgehend von 1,4 g 1-(1-BOC-4-piperidinyl)-4-(3-carboxypropionyl)-piperazin [erhältlich durch Umsetzung von 1-(1-BOC-4-piperidinyl)-piperazin mit Bernsteinsäureanhydrid] werden in 30 ml DMF suspendiert. Anschließend werden 0,5 g Butanol, 0,6 g 4-Ethoxycarbonylpiperidin, 0,73 g N-3-Dimethylamino-propyl-Nethylcarbodiimid × HCl (EDCI) und 0,42 g 4-Methylmorpholin in der angegebenen Reihenfolge hinzugefügt und 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Danach wird das Reaktionsgemisch eingedunstet, in 20 ml 10%iger NaHCO₃ aufgenommen und wie üblich aufgearbeitet. Das Rohprodukt wird über Kieselgel (Dichlormethan:Methanol = 85 : 15) chromatographiert. Man erhält 1-(1-BOC-4-piperidinyl)-4-[1,4-di-oxo-4-(4-ethoxycarbonyl-piperidino)-butyl]-piperazin.

Analog erhält man durch Umsetzung von 1-(1-BOC-4-piperidinyl)-4-(3-carboxypropionyl)-piperazin mit 3-Amino-propionsäureethylester das 1-(1-BOC-4-piperidinyl)-4-[1,4-di-oxo-4-(2-ethoxycarbonyl-ethylamino)-butyl]-piperazin;
 von 1-(1-BOC-4-piperidinyl)-4-(carboxy-methylaminocarbonyl)-piperazin mit 4-Ethoxycarbonyl-piperidin das 1-(1-BOC-4-piperidinyl)-4-[4-(ethoxycarbonyl)-piperidinocarbonyl-methyl-aminocarbonyl]-piperazin;
 von 1-(1-BOC-4-piperidinyl)-4-(carboxy-methylaminocarbonyl)-piperazin mit 3-Amino-propionsäureethylester das 1-(1-BOC-4-piperidinyl)-4-[2-(ethoxycarbonyl)-ethylaminocarbonyl]-methyl-aminocarbonyl]-piperazin;
 von 1-(1-BOC-4-piperidinyl)-4-(2-(carboxy)-ethylaminocarbonyl)-piperazin mit 3-Amino-propionsäureethylester das 1-(1-BOC-4-piperidinyl)-4-[2-(2-(ethoxycarbonyl)-ethylaminocarbonyl)-ethyl-aminocarbonyl]-piperazin;
 von 1-(1-BOC-4-piperidinyl)-4-(2-(carboxy)-ethylaminocarbonyl)-piperazin mit 4-Ethoxycarbonyl-piperidin das 1-(1-BOC-4-piperidinyl)-4-[2-(4-(ethoxycarbonyl)-piperidinocarbonyl)-ethyl-aminocarbonyl]-piperazin;
 von 1-(1-BOC-4-piperidinyl)-4-(2-(carboxy)-ethylaminocarbonyl)-piperazin mit 3-Amino-propionsäureethylester das 1-(1-BOC-4-piperidinyl)-4-[2-(2-(ethoxycarbonyl)-ethylaminocarbonyl)-ethyl-aminocarbonyl]-piperazin;

Beispiel 8

0,6 g 1-(1-BOC-4-piperidinyl)-4-[1,4-di-oxo-4-(4-ethoxycarbonyl-piperidino)-butyl]-piperazin [erhältlich nach Bsp. 7] werden in 40 ml 2 N HCl-Lösung auf Dioxanbasis suspendiert und 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach Entfernung des Lösungsmittels und üblicher Aufarbeitung erhält man 1-(4-Piperidinyl)-4-[1,4-di-oxo-4-(4-ethoxycarbonyl-piperidino)-butyl]-piperazin. 5

Analog erhält man ausgehend von den Verbindungen des Beispiels 7 durch Entfernung der BOC-Schutzgruppen:

- 1-(4-Piperidinyl)-4-[1,4-di-oxo-4-(2-ethoxycarbonyl-ethylamino)-butyl]-piperazin;
- 1-(4-Piperidinyl)-4-[4-(ethoxycarbonyl)-piperidinocarbonyl-methylaminocarbonyl]-piperazin;
- 1-(4-Piperidinyl)-4-[2-(ethoxycarbonyl)-ethylaminocarbonyl-methylaminocarbonyl]-piperazin; 10
- 1-(4-Piperidinyl)-4-[2-(2-(ethoxycarbonyl)-ethylaminocarbonyl)-ethylaminocarbonyl]-piperazin;
- 1-(4-Piperidinyl)-4-[2-(4-(ethoxycarbonyl)-piperidinocarbonyl)-ethylaminocarbonyl]-piperazin;
- 1-(4-Piperidinyl)-4-[2-(2-(ethoxycarbonyl)-ethylaminocarbonyl)-ethylaminocarbonyl]-piperazin.

Beispiel 9

Analog zu Beispiel 3 erhält man ausgehend von den Verbindungen des Beispiels 8 durch Verseifung der entsprechenden Ester die folgenden Verbindungen:

- 1-(4-Piperidinyl)-4-[1,4-di-oxo-4-(4-carboxy-piperidino)-butyl]-piperazin;
- 1-(4-Piperidinyl)-4-[1,4-di-oxo-4-(2-carboxyethylamino)-butyl]-piperazin; 20
- 1-(4-Piperidinyl)-4-[4-(carboxy)-piperidinocarbonyl-methylaminocarbonyl]-piperazin, $\text{F: } 187-188^\circ$ (Trihydrochlorid-Trihydrat);
- 1-(4-Piperidinyl)-4-[2-(carboxy)-ethylaminocarbonyl-methylaminocarbonyl]-piperazin;
- 1-(4-Piperidinyl)-4-[2-(2-(carboxy)-ethylaminocarbonyl)-ethylaminocarbonyl]-piperazin;
- 1-(4-Piperidinyl)-4-[2-(4-(carboxy)-piperidinocarbonyl)-ethylaminocarbonyl]-piperazin; 25
- 1-(4-Piperidinyl)-4-[2-(2-(carboxy)-ethylaminocarbonyl)-ethylaminocarbonyl]-piperazin.

Beispiel 10

Eine Lösung von 0,9 g 1-(4-Pyridyl)-4-(chlorcarbonylmethylaminocarbonyl)-piperazin [erhältlich durch Umsetzung von 4-Chlorpyridin mit 1-(Ethoxycarbonylmethylaminocarbonyl)-piperazin und anschließende Überführung in das Säurechlorid] in 20 ml DMF wird tropfenweise mit einem Äquivalent 1-Ethoxycarbonylmethylpiperidin, gelöst in 5 ml THF versetzt und 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Danach wird das Reaktionsgemisch zur Trockene eingedunstet und man arbeitet wie üblich auf. Das Rohprodukt wird über Kieselgel (Dichlormethan: Methanol = 9 : 1) chromatographiert. Man erhält 1-(4-Pyridyl)-4-[4-(ethoxycarbonylmethylpiperazino)-carbonylmethylaminocarbonyl]-piperazin, $\text{F: } 134-135^\circ$. 30 35

Beispiel 11

Eine Lösung von 0,5 g 1-(4-Pyridyl)-4-[4-(ethoxycarbonylmethyl-piperazino)-carbonylmethylaminocarbonyl]-piperazin [erhältlich nach Bsp. 10] in 10 ml Dioxan wird mit 4 ml 1 N NaOH-Lösung versetzt und zehn Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Danach wird das Reaktionsgemisch eingedunstet und mit 50 ml Wasser aufgenommen. Man arbeitet wie üblich auf, indem man dreimal mit je 20 ml Essigsäureethylester extrahiert. Die organische Phase wird verworfen und die wässrige Phase auf pH 4,5 eingestellt. Der entstehende Niederschlag wird abgesaugt und im Vakuum über P_2O_5 getrocknet. Man erhält 1-(4-Pyridyl)-4-[4-(carboxy-methyl-piperazino)-carbonylmethylaminocarbonyl]-piperazin, $\text{F: } 192-193^\circ$. 40 45

Beispiel 12

Eine Lösung von 1,5 g 1-(4-Pyridyl)-4-[4-(4-methyl-phenylsulfonyl-N-(3-carboxypropyl)-amino)-phenyl]-piperazin [erhältlich nach Bsp. 3] in 10 ml Dioxan werden mit 4 ml 1 N HCl-Lösung versetzt und zehn Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Danach wird das Reaktionsgemisch eingedunstet und mit 50 ml Wasser aufgenommen. Man arbeitet wie üblich auf, indem man dreimal mit je 20 ml Essigsäureethylester extrahiert. Die organische Phase wird verworfen und die wässrige Phase auf pH 4,5 eingestellt. Der entstehende Niederschlag wird abgesaugt und im Vakuum über P_2O_5 getrocknet. Man erhält 1-(4-Pyridyl)-4-[4-(4-methyl-phenyl-sulfonyl-N-(3-carboxypropyl)-amino)-phenyl]-piperazin $\times \text{HCl}$. 50 55

Die nachfolgenden Beispiele betreffen pharmazeutische Zubereitungen:

Beispiel A

Injektionsgläser

Eine Lösung von 100 g eines Wirkstoffes der Formel I und 5 g Dinatriumhydrogenphosphat wird in 3 l zweifach destilliertem Wasser mit 2 n Salzsäure auf pH 6,5 eingestellt, steril filtriert, in Injektionsgläser abgefüllt, unter sterilen Bedingungen lyophilisiert und steril verschlossen. Jedes Injektionsglas enthält 5 mg Wirkstoff. 60 65

Beispiel B

Suppositorien

- 5 Man schmilzt ein Gemisch von 20 g eines Wirkstoffes der Formel I mit 100 g Sojalecithin und 1400 g Kakaobutter, gießt in Formen und läßt erkalten. Jedes Suppositorium enthält 20 mg Wirkstoff.

Beispiel C

- 10 Lösung

Man bereitet eine Lösung aus 1 g eines Wirkstoffes der Formel I, 9,38 g $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$, 28,48 g $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12 \text{H}_2\text{O}$ und 0,1 g Benzalkoniumchlorid in 940 ml zweifach destilliertem Wasser. Man stellt auf pH 6,8 ein, füllt auf 1 l auf und sterilisiert durch Bestrahlung. Diese Lösung kann in Form von Augentropfen verwendet werden.

- 15 Beispiel D

Salbe

- 20 Man mischt 500 mg eines Wirkstoffes der Formel I mit 99,5 g Vaseline unter aseptischen Bedingungen.

Beispiel E

Tabletten

- 25 Ein Gemisch von 1 kg Wirkstoff der Formel I, 4 kg Lactose, 1,2 kg Kartoffelstärke, 0,2 kg Talk und 0,1 kg Magnesiumstearat wird in üblicher Weise zu Tabletten verpreßt, derart, daß jede Tablette 10 mg Wirkstoff enthält.

Beispiel F

- 30 Dragees

Analog Beispiel E werden Tabletten gepreßt, die anschließend in üblicher Weise mit einem Überzug aus Saccharose, Kartoffelstärke, Talk, Tragant und Farbstoff überzogen werden.

- 35 Beispiel G

Kapseln

- 40 2 kg Wirkstoff der Formel I werden in üblicher Weise in Hartgelatinekapseln gefüllt, so daß jede Kapsel 20 mg des Wirkstoffs enthält.

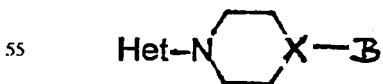
Beispiel H

- 45 Ampullen

Eine Lösung von 1 kg Wirkstoff der Formel I in 60 l zweifach destilliertem Wasser wird steril filtriert, in Ampullen abgefüllt, unter sterilen Bedingungen lyophilisiert und steril verschlossen. Jede Ampulle enthält 10 mg Wirkstoff.

- 50 Patentansprüche

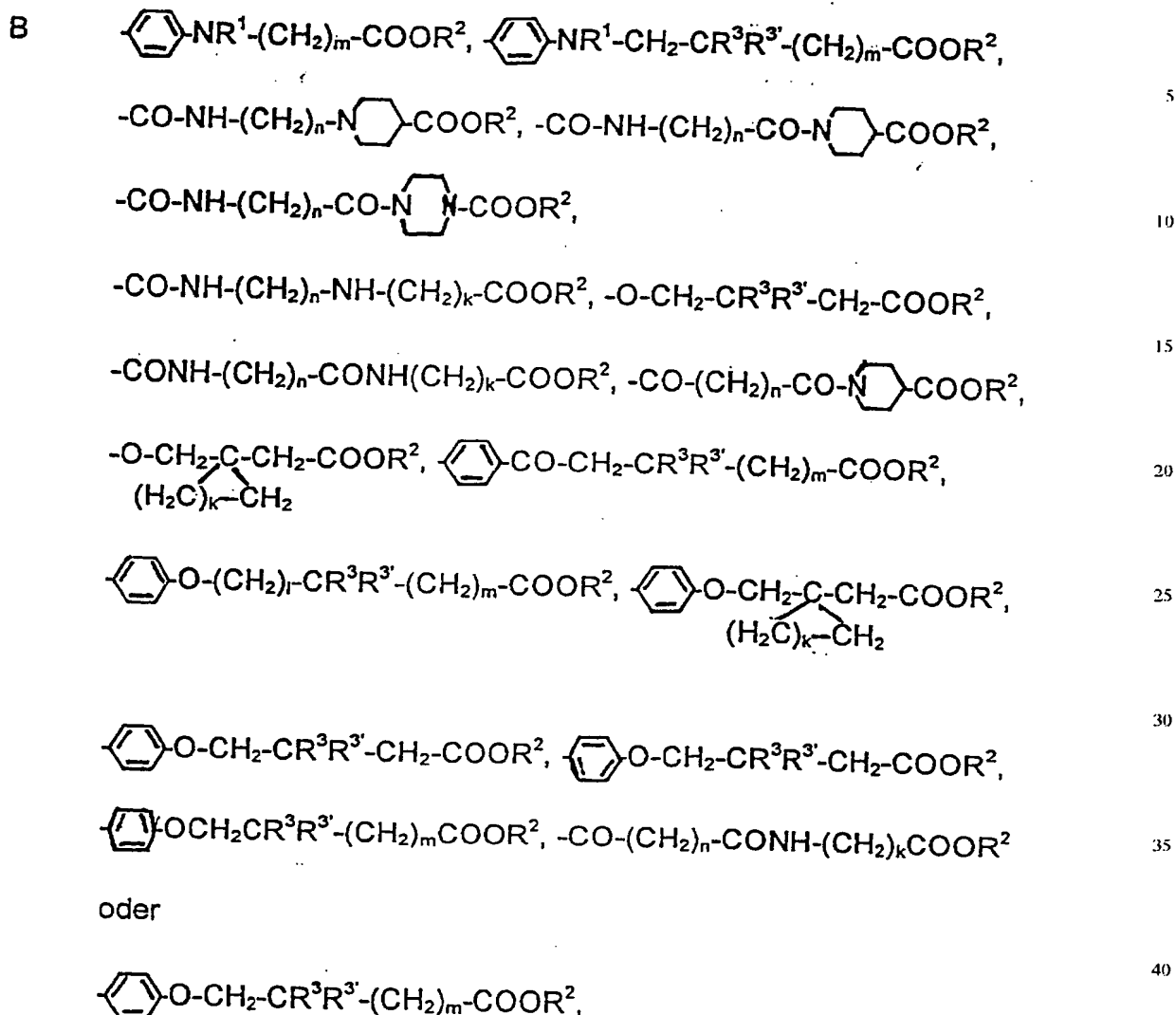
1. Verbindungen der Formel I



worin
Het 4-Pyridyl- oder 4-PiperidinyI,

60

65



X N oder CH.

R¹ A, -SO₂-A, -SO₂-Ar, Cycloalkyl mit 3-20 C-Atomen, Acyl mit 1-20 C-Atomen.

R² H, A, Ar oder Ar-alk,

R³, R^{3'}, jeweils unabhängig voneinander H, A, Ar oder Ar-alk,

Ar unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch CN, NO₂, Hal, A, A-O, A-O-CO, CONH₂, NH₂ oder CF₃ substituiertes Phenyl,

Hal F, Cl, Br oder I,

A Alkyl mit 1-6 C-Atomen,

alk Alkylen mit 1-6 C-Atomen

m 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 oder 8,

n 1, 2, 3, 4 oder 5,

k 1, 2, 3 oder 4,

und

l 0 oder 1,

bedeuten,

sowie deren physiologisch unbedenkliche Salze und Solvate.

2. Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1,

a) 1-(4-Pyridyl)-4-[4-(4-methyl-phenylsulfonyl-N-(3-ethoxycarbonylpropyl)-amino)-phenyl]-piperazin;

b) 1-(4-Pyridyl)-4-[1,4-di-oxo-4-(2-carboxyethylamino)-butyl]-piperazin;

c) 1-(4-Pyridyl)-4-[2-(2-carboxy-ethylaminocarbonyl)-methylaminocarbonyl]-piperazin;

d) 1-(4-Pyridyl)-4-[2-(2-(carboxy)-ethylaminocarbonyl)-ethyl-aminocarbonyl]-piperazin;

e) 1-(4-Pyridyl)-4-[4-(carboxy)-piperidinocarbonyl-methyl-aminocarbonyl]-piperazin-Natrium-Salz;

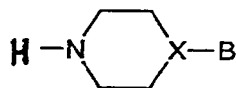
f) 1-(4-Pyridyl)-4-[2-(4-(carboxy)-piperidinocarbonyl)-ethylaminocarbonyl]-piperazin;

g) 1-(4-Pyridyl)-4-[2-(2-(carboxy)-ethylaminocarbonyl)-ethyl-aminocarbonyl]-piperazin

sowie deren physiologisch unbedenkliche Salze.

3. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1, sowie ihrer Salze, dadurch gekennzeichnet,

- (a) daß man eine Verbindung der Formel I aus einem ihrer funktionellen Derivate durch Behandeln mit einem solvolysierenden oder hydrogenolysierenden Mittel in Freiheit setzt, oder,
(b) daß man eine Verbindung der Formel II



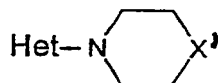
II

worin X und B die in Anspruch 1, angegebenen Bedeutungen haben mit einer Verbindung der Formel III

Het-L III

worin L Cl oder Br bedeutet, umsetzt oder

- (c) daß man zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, eine Verbindung der Formel IV



IV

worin Het die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat, und X' NH oder CHMgHal bedeutet, mit einer Verbindung der Formel V

Hal-B V

worin Hal in beiden Fällen F, Cl, Br oder I bedeutet, und B die angegebene Bedeutung besitzt, umsetzt, oder

- (d) daß man eine Aminogruppe durch Umsetzung mit Formaldehyd unter reduktiven Bedingungen in eine N-Alkylgruppe umwandelt, oder durch Umsetzung mit einem Alkylhalogenid, gegebenenfalls nach vorhergehender Aktivierung, alkyliert, oder,

(e) daß man einen Rest B oder Het in einen anderen Rest B oder Het umwandelt, indem man z. B. einen Ester der Formel I verseift, oder eine Carbonsäure der Formel I verestert, einen aromatischen Rest unter elektrophilen oder gegebenenfalls auch nucleophilen Bedingungen substituiert und/oder

- (f) daß man eine Base oder Säure der Formel I in eines ihrer Salze umwandelt.

4. Verfahren zur Herstellung pharmazeutischer Zubereitungen, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel I nach Anspruch 1, und/oder eines ihrer physiologisch unbedenklichen Salze zusammen mit mindestens einem festen, flüssigen oder halbflüssigen Träger- oder Hilfsstoff in eine geeignete Dosierungsform bringt.

5. Pharmazeutische Zubereitung, gekennzeichnet durch einen Gehalt an mindestens einer Verbindung der Formel I nach Anspruch 1, und/oder einem ihrer physiologisch unbedenklichen Salze.

6. Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1, und ihre physiologisch unbedenklichen Salze als GPIIb/IIIa-Antagonisten zur Bekämpfung von Thrombosen, Herzinfarkt, koronaren Herzerkrankungen und Arteriosklerose.

7. Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1, und ihre physiologisch unbedenklichen Salze als α_v -Integrinhibitoren zur Bekämpfung von pathologisch angiogenen Erkrankungen, Tumoren, Osteoporose, Entzündungen und Infektionen.

8. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1, und/oder ihre physiologisch unbedenklichen Salze zur Herstellung eines Arzneimittels.

9. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1, und/oder ihrer physiologisch unbedenklichen Salze bei der Bekämpfung von Thrombosen, Herzinfarkt, koronaren Herzerkrankungen, Arteriosklerose, Apoplexie, Tumoren, Osteoporose, Entzündungen und Infektionen.

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record.**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☒ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.

THIS PAGE BLANK (USPTO)